

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/050414

International filing date: 01 February 2005 (01.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT

Number: MI2004 A 000187

Filing date: 06 February 2004 (06.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 23 March 2005 (23.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

EP05 | 50414

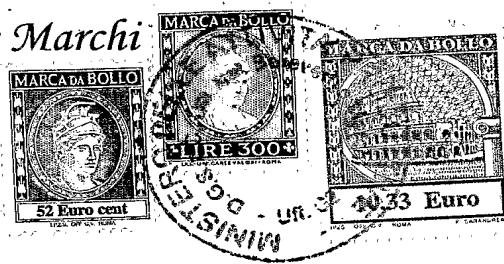


Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000187

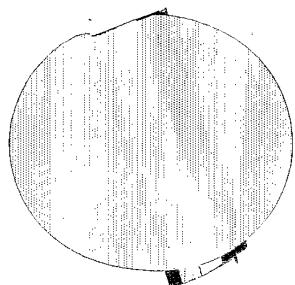
Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li..... 04 GEN. 2005

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

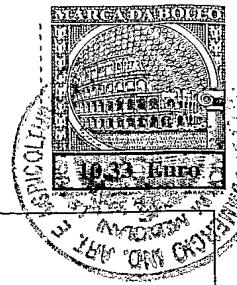
Giampietro Carlotto



MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

MI 2004 A 0 0018 Z

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° _____



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE NATURA GIURIDICA (PF/PG) INDIRIZZO COMPLETO	A1	COSMO SPA			
	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
	A4	Via C. Colombo, 1 - 20020 Lainate (MI)			
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE NATURA GIURIDICA (PF/PG) INDIRIZZO COMPLETO	A1				
	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	
	A4				
A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE INDIRIZZO CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B0		(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
	B1				
	B2				
	B3				
C. TITOLO	C1	COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE O DIETETICHE A BASE DI ACIDI GRASSI A CATENA CORTA E ZUCCHERI COMPLESSI PER LE DISFUNZIONI INTESTINALI			

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME NAZIONALITÀ	D1	AJANI MAURO			
	D2	ITALIANA			
COGNOME E NOME NAZIONALITÀ	D1	VILLA ROBERTO			
	D2	ITALIANA			
COGNOME E NOME NAZIONALITÀ	D1	CELASCO GIUSEPPE			
	D2	ITALIANA			
COGNOME E NOME NAZIONALITÀ	D1	MORO LUIGI			
	D2	ITALIANA			



SEZIONE CLASSE SOTTOCLASSE GRUPPO SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

E1		E2		E3		E4		E5
----	--	----	--	----	--	----	--	----

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE NUMERO DI DOMANDA	F1			TIPO DATA DEPOSITO	F2	
	F3				F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE NUMERO DI DOMANDA	F1			TIPO DATA DEPOSITO	F2	
	F3				F4	

G. CENTRO ABILITATO DI
RACCOLTA COLTURE DI
MICROORGANISMI

FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

P.P. COSMO SPA

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1 853 PISTOLESI Roberto, 300 DRAGOTTI Gianfranco, 172 MICHELOTTI Giuliano, 530 FERRONI Filippo, 933 B FRAIRE Cristina.
DENOMINAZIONE STUDIO	I2 DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL
INDIRIZZO	I3 GALLERIA SAN BABILA 4/C
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4 20122 MILANO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N.ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	2		17
DISSEgni (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	0	0	0
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE (SI/NO)	0		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE (LIRE/EURO)			

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	=Centoottantotto /51=
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELETTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI	
	NO	
DATA DI COMPILAZIONE	6/2/2004	
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.R. COSMO SPA	

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 000187		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	6/2/2004	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE			L'UFFICIALE ROGANTE
<i>O. Meo</i>			<i>CORTONESI MAURIZIO</i>

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:

00184

DATA DI DEPOSITO:

5 FEB. 2004

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO
COSMO SPA
VIA C. COLOMBO 1
20020 LAINATE (MI)

C. TITOLO

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE O DIETETICHE A BASE DI ACIDI GRASSI A CATENA CORTA E ZUCCHERI COMPLESSI PER LE DISFUNZIONI INTESTINALI.

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

O. RIASSUNTO

Vengono descritte composizioni farmaceutiche e/o dietetiche destinate a fornire all'intestino crasso fattori energetici ed eutrofizzanti per migliorarne la funzionalità e prevenire la comparsa di stati patologici. Le composizioni farmaceutiche e/o dietetiche descritte sono composte da uno o più acidi monocarbossilici a catena corta o suoi sali, esteri e/o ammidi miscelati ad una o più fibre alimentari solubili o zuccheri complessi. Tali composizioni sono formulate con tecnologie note, idonee a portare i principi attivi nel tratto colonico dell' intestino.

P. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

F.P. COSMO SPA

*BP**MI 2004 A 0 00 18.7*

Descrizione dell'invenzione industriale a nome di COSMO SPA con sede in Via C. Colombo 1, 20020 Lainate (MI)

Gli acidi grassi a catena corta o Short Chain Fatty Acids (SCFA) sono acidi organici monocarbossilici C₁-C₅ lineari o ramificati, quali l'acido acetico, propionico, butirrico e isovalerianico.

Essi sono prodotti per fermentazione degli zuccheri indigeriti e delle fibre alimentari all'interno dell'intestino crasso ad opera della flora batterica intestinale.

La produzione degli acidi grassi a catena corta avviene lungo tutto l'intestino crasso, con un gradiente decrescente a partire dalla valvola ileocecale fino al retto. Questi acidi grassi a catena corta nel momento in cui vengono a contatto con le cellule della mucosa del colon sono rapidamente captati all'interno delle cellule stesse dove vengono metabolizzati fino ad acetil-CoA, fattore fondamentale del metabolismo energetico. Dei quattro acidi grassi a corta catena sopra menzionati, l'acido butirrico è considerato la più importante fonte di energia per i colociti, dal momento che esso è responsabile, per circa il 70%, del loro consumo di ossigeno. Circa il 70-90% di tutto l'acido butirrico prodotto nel colon è metabolizzato dai colociti (Velazquez O.C. et al., Dietary Fiber in Health and Disease, Plenum Press, N.Y., 1977, 123-134; Wachtershauser A. et al., Eur. J. Nutr., 2000, 39, 164-171).

Gli acidi grassi a catena corta sono considerati la principale fonte di energia per le cellule della mucosa del colon e anche fattori fondamentali di controllo della crescita della mucosa stessa. Infatti, la loro mancanza o una

loro sostanziale diminuzione è spesso correlata con molti disordini funzionali o stati patologici organici come, per esempio, disordini dovuti ad una alterata regolarità intestinale, stati infiammatori intestinali, colite ulcerosa, morbo di Crohn, neoplasie coloniche ecc. Gli SCFA, ed in particolare l'acido butirrico o i suoi sali, intervengono anche nella regolazione della proliferazione delle eventuali cellule epiteliali coloniche, non solo favorendo i processi di riepitelizzazione della mucosa normale, ma anche inibendo la proliferazione delle cellule tumorali soprattutto grazie all'inibizione della sintesi del DNA della cellula tumorale ed al ripristino della sua naturale apoptosi (Wachtershauser A. et al., Eur J. Nutr., 2000, 39, 164-171).

Tenendo conto del ruolo chiave svolto dall'acido butirrico nel regolare queste importantissime attività biologiche del colon, la sua somministrazione in condizioni di deficit assoluto o relativo rappresenta un provvedimento di fondamentale importanza.

La produzione endogena di acido butirrico richiede la presenza di fibre alimentari solubili che vengono a tal fine fermentate dalla flora batterica colonica. In particolare, fra le fibre alimentari solubili, l'inulina, oltre ad essere oggetto della fermentazione della flora batterica, e portare così alla produzione di acido butirrico endogeno, è essa stessa un importante fattore stimolante la crescita batterica saprofitica, contribuendo così a promuovere la colonizzazione batterica ed a regolare l'equilibrio della flora batterica intestinale (Gibson, R.G. et al., Gastroenterology, 1995, 108, 975-982; Nyman M. Br. J. Nutr. 2002, 87, s163-168).

L'apporto integrato di acidi grassi a catena corta e di fibra, può essere

HO

quindi considerato una necessità costante, anche per soggetti che non mostrano evidenti segni di disturbi o stati patologici a livello intestinale, a causa del sempre più frequente ricorso ad abitudini alimentari scorrette, a regimi dietetici inappropriati ed all'impiego di alimenti sempre più raffinati e sempre meno ricchi di scorie, e di fibra grezza in particolare.

In moltissimi casi, nonostante la presenza di un normale apporto di fibra, il processo stesso di fermentazione può essere deficitario e non portare alla sufficiente formazione di acido butirrico. Questa ridotta o assente attività di fermentazione intestinale è, nella maggior parte dei casi, causata da modificazioni quali e quantitative della flora batterica intestinale, dovute a loro volta dall'assunzione di sostanze che inibiscono lo sviluppo e la normale crescita della flora stessa, quali antibatterici, conservanti, antibiotici, etc.

Come conseguenza di questo complessivo impoverimento dietetico-fermentativo, la produzione di acido butirrico può quindi ridursi a livelli tali da non apportare all'intestino adeguata energia e protezione.

La rottura del delicato equilibrio di interazione tra fattori esogeni (fibra alimentare) ed endogeni (flora batterica) può quindi portare alla comparsa delle sopra citate alterazioni organiche o funzionali a carico dell'intestino e del colon in particolare.

Quindi, in presenza di una ridotta o insufficiente concentrazione endoluminale colica di acido butirrico, il provvedimento ad oggi più appropriato è l'apporto, direttamente all'interno del colon, di una sufficiente quantità di acido butirrico esogeno.

Attualmente sono disponibili composizioni a base del solo acido butirrico, o

hp

suoi sali di Na^+ , Ca^{++} e Mg^{++} e l'unica via che può garantire il raggiungimento di appropriate concentrazioni di detto acido all'interno del colon è quella rettale che, tuttavia, non avendo la possibilità di raggiungere la parte prossimale del colon limita l'apporto al solo colon distale, con comprensibile e notevole disagio collegato a questa via di somministrazione.

Tenendo conto della impraticabilità di quest'ultima via di somministrazione per scopi dietetico integrativi e della necessità di limitare il deficit energetico e ristabilire l'equilibrio intestinale, si è ora sorprendentemente trovato, e costituisce l'oggetto della presente invenzione, che l'associazione di acido butirrico tal quale o di un suo sale con una fibra solubile come, per esempio, l'inulina, in una formulazione orale, determina un effetto sinergico di grande importanza tra i due componenti, portando all'amplificazione degli effetti dati dall'eventuale somministrazione delle singole sostanze.

L'associazione secondo l'invenzione porta infatti ad una sinergia di effetto delle due sostanze che, in questo modo, compensano il deficit energetico e protettivo dato dalla mancanza, o diminuita produzione, di acido butirrico endogeno.

Un oggetto della presente invenzione sono, quindi, composizioni farmaceutiche o dietetiche orali contenenti un acido grasso a catena corta, in particolare acido butirrico, in associazione ad una fibra alimentare solubile o idrodisperdibile.

I componenti attivi presenti nella miscela possono essere utilizzati nello stato fisico più opportuno all'ottenimento di una forma di somministrazione idonea; essendo l'integratore alimentare o la composizione farmaceutica





destinata ad una somministrazione orale la forma preferita è la forma solida.

Per ottenere tali forme solide, in particolare la forma in compresse, essendo l'acido butirrico un liquido, si può ricorrere all'utilizzo di un sale solido dell'acido come, per esempio, calcio butirrato, sodio butirrato o magnesio butirrato, oppure si può supportare l'acido stesso su un supporto solido di materiale inerte, attraverso la tecnica nota dello spray dry o per adsorbimento.

Possono essere utilizzati come supporto solido gli eccipienti normalmente utilizzati per la preparazione di compresse: come, per esempio, gomma arabica, amido di mais, amido pregelatinizzato, pectine, zuccheri monosaccaridici e polisaccaridici, alginati, cellulose microcristalline, alchiderivati o idrossialchiderivati cellulosici a bassa, media ed alta viscosità, sali minerali monoprotici e poliprotici, ciclodestrine, alchilciclodestrine, idrossialchilciclodestrine, pirrolidoni o derivati, sali e/o esteri organici monocarbossilici, sali e/o esteri organici policarbossilici, substrati inorganici, quali silice colloidale, talco, resine a scambio ionico organiche e inorganiche. Per ottenere una polvere a partire da un liquido, si procede quindi con l'atomizzazione, essiccando una sospensione di acido butirrico liquido e supporto solido con la tecnica dello spray dry, oppure, si procede all'adsorbimento di acido butirrico su uno di suddetti substrati.

In entrambe i casi si ottiene una polvere contenente quantità proporzionali di acido butirrico disperso nel substrato solido.

In una realizzazione preferita le composizioni dell'invenzione sono preferibilmente formulate in una forma a dose unitaria per

somministrazione orale che sia in grado di arrivare pressoché integra nello specifico tratto colonico intestinale ovvero in modo che la maggior parte dei principi attivi giunga direttamente nel lume del colon, superando così la porzione intestinale gastrica e la prima porzione del tratto intestinale.

Questa necessità tiene conto del fatto che l'acido butirrico o i suoi sali, quando somministrati per via orale (alimenti, capsule o compresse piane) vengono molto rapidamente e completamente assorbiti dall'intestino tenue al punto di non riuscire a raggiungere il colon.

Tale realizzazione è ottenibile con l'applicazione di tecnologie a rilascio controllato che abbiano nel settore colonico il loro sito di destinazione caratteristico. Tali tecnologie sono note in campo farmaceutico e sono normalmente utilizzate per formulare sostanze attive di diverso tipo che richiedano un rilascio tempo o/e sito specifico come, per esempio, antiinfiammatori intestinali [Brunner M. et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 2003, 17, 395-402], antinfiammatori sistemicci, antiulcerativi, antimicrobici o sostanze energizzanti per la mucosa.

Il brevetto europeo EP1183014, qui incorporato per riferimento, descrive, ad esempio, una tecnologia multimatriciale a rilascio controllato, nota con il marchio MMX, caratterizzata dalla dispersione del principio attivo in una successiva e progressiva miscela di tre diverse matrici tra loro interconnesse.

Altre tecnologie teoricamente idonee alla formulazione della composizione oggetto dell'invenzione sono descritte in EP572942 e WO 00/28974, anch'essi qui incorporati per riferimento.

Tali tecnologie sono in grado di determinare la protezione dei principi attivi



durante tutto il transito gastrico e durante il passaggio nei primi settori dell'intestino tenue (in particolare duodeno e digiuno) per rilasciarli direttamente a contatto della parete dell'intestino crasso, proprio dove viene richiesta la loro massima concentrazione per una ottimale azione.

Queste tecnologie sono caratterizzate dalla progressiva e lenta erosione della compressa, o altra forma solida adatta, per il tempo necessario al transito gastro-intestinale, garantendo una ottimale ed uniforme distribuzione dei principi attivi lungo tutta la mucosa del tratto colonico.

In questo modo è stato pertanto possibile realizzare una terapia topica locale, sfruttando al massimo le potenzialità energizzanti e protettive dell'acido butirrico, che può così agire direttamente sullo specifico tratto della mucosa colonica, in associazione a quelle dell'inulina, che viene così portata a contatto dei batteri che la possono direttamente fermentare e produrre ulteriori quantità di acido grasso a catena corta.

In base a quanto sopra detto, un altro oggetto della presente invenzione sono quindi composizioni farmaceutiche o dietetiche orali gastro-resistenti a rilascio controllato, contenenti la miscela di acido grasso a corta catena e fibra alimentare solubile, in grado di superare tutto il tratto gastrico ed il primo tratto intestinale senza disgregarsi e di liberare i principi attivi direttamente a livello colonico.

I seguenti esempi sono inclusi per meglio illustrare l'invenzione senza esserne parte limitante.

Esempi

Esempio 1

3,075 Kg di calcio butirrato (pari a Kg 2,5 di acido butirrico) sono miscelati

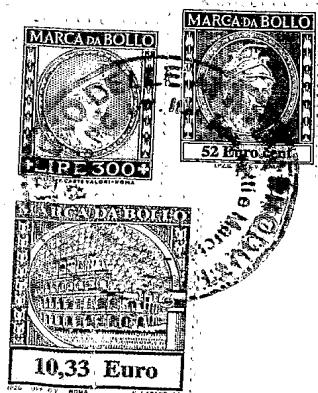
PP

con 1 Kg di amido di mais, 2,5 Kg di inulina, 50 g di acido stearico, 50 g di lecitina di soia e impastati con acqua fino a consistenza pastosa. La massa viene poi suddivisa in granuli passandola attraverso un granulatore a cestello e, dopo addizione di 4 Kg di maltodestrine, 1,975 Kg di cellulosa microcristallina, 1 Kg di sodio carbossimetilcellulosa a media viscosità, 200 g di silice colloidale e 150 mg di magnesio stearato viene sottoposta a compressione al peso unitario di 1400 mg/cpr (pari ad un contenuto unitario di 250 mg di acido butirrico e 250 mg di inulina per ogni nucleo).

I nuclei vengono quindi filmati con una sospensione alcolica utile a depositare unitariamente sui nuclei 20 mg di gomma lacca, 10 mg di talco, 6 mg di titanio biossido e 4 mg di trietilcitrato. Le compresse così ottenute si dimostrano in grado di resistere per 1 ora o più alla disgregazione in acido cloridrico 0,1N (simulante il contenuto gastrico) e di cedere progressivamente, dopo un iniziale lag time, nelle successive 8 ore i principi attivi contenuti in un liquido di dissoluzione tamponato a pH 7,4 e simulante il fluido presente a livello intestinale.

Esempio 2

3,075 Kg di calcio butirrato (pari a Kg 2,5 di acido butirrico) sono miscelati con 2,5 Kg di inulina con 300g di sodio amido glicolato, 50 g di lecitina di soia, 950 g di cellulosa microcristallina e impastati con 100 g di cera d'api riscaldata fino a fusione e, quindi, con acqua fino a consistenza pastosa. La massa viene poi suddivisa in granuli passandola attraverso un granulatore a cestello e, dopo addizione di 4 Kg di maltodestrine, 1,975 Kg di calcio fosfato bibasico, 1 Kg di sodio carbossimetilcellulosa a media viscosità, 200 g di silice colloidale e 150 mg di magnesio stearato viene sottoposta a





compressione ad un peso unitario pari ad un contenuto di 250 mg di acido butirrico e 250 mg di inulina per ogni nucleo.

I nuclei vengono quindi filmati con una soluzione alcolica di acido metacrilico ed esteri metacrylici, di talco, trietilcitrato, e ossido di ferro in grado di depositare unitariamente sui nuclei circa 40 mg di rivestimento.

Le compresse così ottenute si dimostrano in grado di resistere per 1 ora o più alla disgregazione in acido cloridrico 0,1N (simulante il contenuto gastrico) e di cedere progressivamente, dopo un iniziale lag time, nelle successive 8 ore i principi attivi contenuti in un liquido di dissoluzione tamponato a pH 7,4 e simulante il fluido presente a livello intestinale.

Esempio 3

In 2,5 Kg di acido butirrico vengono aggiunti e dispersi 2,5 Kg di maltodestrine: la sospensione, eventualmente diluita con acqua fino alla consistenza ideale, viene essiccati per atomizzazione o spray-dry e si ottiene una polvere contenente circa il 50% di acido butirrico; con questa polvere, aggiungendo 50 g di lecitina di soia, 80 g di cera d'api, 950 g di lattosio si procede ad un impasto fino a consistenza pastosa con una soluzione legante ottenuta disperdendo in 5 litri di acqua, 150 g di sodio carbossimetilcellulosa a bassa viscosità. La massa viene poi suddivisa in granuli passandola attraverso un granulatore a cestello e, dopo addizione di 1,2 Kg di cellulosa microcristallina, 0,6 Kg di idrossimetilcellulosa, 150 g di silice colloidale e 100 g di magnesio stearato viene sottoposta a compressione ad un peso unitario pari ad un contenuto di 250 mg di acido butirrico e 250 mg di inulina per ogni nucleo.

I nuclei vengono quindi filmati con una soluzione alcolica di acido



metacrilico ed esteri metacrylici, di talco, trietilcitrato e ossido di ferro in modo da depositare unitariamente sui nuclei circa 30 mg di rivestimento.

Le compresse così ottenute si dimostrano in grado di resistere per 1 ora o più alla disgregazione in acido cloridrico 0,1N (simulante il contenuto gastrico) e di cedere progressivamente, dopo un iniziale lag time, nelle successive 8 ore i principi attivi contenuti in un liquido di dissoluzione tamponato a pH 7,4 e simulante il fluido presente a livello intestinale.

Esempio 4

In 2,4 Kg di Acido butirrico vengono aggiunti e dispersi 1,2 Kg di amido pregelatinizzato e 2,4 Kg di lattosio: la sospensione, eventualmente diluita con acqua fino alla consistenza ideale, viene essiccati per atomizzazione o spray-dry e si ottiene una polvere contenente circa il 40% di acido butirrico; con questa polvere, aggiungendo 30 g di lecitina di soia, 20 g di sodio diottolsolfosuccinato, 100 g di acido stearico finemente suddiviso, 800 g di lattosio si procede ad un impasto fino a consistenza pastosa con una soluzione legante ottenuta disperdendo in 5 litri di acqua 150 g di idrossipropilmethylcellulosa a media viscosità. La massa viene poi suddivisa in granuli passandola attraverso un granulatore a cestello forato e, dopo addizione di 1,2 Kg di cellulosa microcristallina, ulteriori 0,8 Kg di idrossipropilmethylcellulosa, 120 g di silice colloidale e 100 g di magnesio stearato viene sottoposta a compressione ad un peso unitario pari ad un contenuto di 250 mg di acido butirrico e 250 mg di inulina per ogni nucleo.

I nuclei vengono quindi filmati con una dispersione acquosa di acido metacrilico ed esteri metacrylici, di talco, trietilcitrato e biossido di titanio in modo da depositare unitariamente sui nuclei circa 40 mg di rivestimento



filmogeno.

Le compresse così ottenute si dimostrano in grado di resistere per più di 1 ora alla dissoluzione in acido cloridrico 0,1N (simulante il contenuto gastrico) e di cedere progressivamente, dopo un iniziale lag time, nelle successive 8 ore i principi attivi contenuti in un liquido di dissoluzione tamponato a pH 7,4 e simulante il fluido presente a livello intestinale, secondo il seguente profilo:

- dopo 2 ore circa il 40 % dei principi attivi
- dopo 4 ore circa il 70 % dei principi attivi presenti
- alle 8 ore più del 90 % dei principi attivi è stato ceduto.

Con le compresse così realizzate è stato condotto lo studio clinico qui di seguito descritto:

Lo studio è stato effettuato su 18 pazienti adulti di entrambi i sessi, suddivisi in tre gruppi omogenei, da 6 soggetti ciascuno, affetti da malattia infiammatoria intestinale (IBD) e trattati come segue:

Gruppo 1: acido butirrico 250 mg

Gruppo 2: inulina 250 mg

Gruppo 3: acido butirrico 250 mg + inulina 250 mg

I principi attivi sono stati veicolati in compresse indistinguibili per forma, dimensione, peso e colore.

I trattamenti sono stati somministrati giornalmente, per via orale, prima del pasto principale, per un periodo di 4 settimane.

Prima dell'inizio del trattamento (tempo basale) e, successivamente, al termine delle 4 settimane di trattamento, ogni paziente è stato valutato per la presenza del sintomo della diarrea.

MP

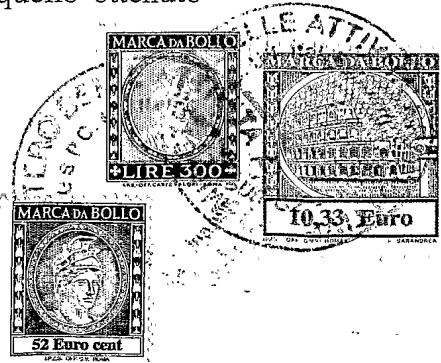
Tale sintomo è stato quantizzato, in funzione della sua intensità, su una scala soggettiva a 5 punti graduata da 0 (assenza di disturbo) a 4 (disturbo di notevole entità). Per tale sintomo, è stata calcolata l'intensità media al tempo basale e alla fine del periodo di trattamento, e la percentuale di miglioramento rispetto al tempo basale. I risultati ottenuti sono riportati nella tabella 1 seguente:

Tabella 1 - Effetto del trattamento orale giornaliero per 4 settimane sul sintomo da IBD

Sintomo	Ac. butirrico 250 mg (n = 6)	Inulina 250 mg (n = 6)	Ac. butirrico 250 mg + Inulina 250 mg (n = 6)
<u>Diarrea</u>			
- basale	2.7	2.9	2.8
- finale	1.5	2.1	1.0
- miglioramento %	44	27	64

Risultati

Dalla precedente tabella si evince che la somministrazione di compresse contenenti l'associazione di acido butirrico (250 mg) e di inulina (250 mg) ha determinato un miglioramento del sintomo del 45%, paragonato alla somministrazione del solo acido butirrico (250 mg). Questa percentuale di miglioramento è, inoltre, molto maggiore del miglioramento apportato dalla somministrazione della sola inulina, che, come mostrato in tabella, risulta essere del 27%, ovvero corrispondente a circa la metà di quello ottenuto con la miscela.





Di conseguenza, si dimostra come la combinazione di acido butirrico ed inulina determini un effetto sinergico che risulta evidente dal miglioramento di almeno un sintomo, caratteristico della patologia intestinale IBD (Inflammatory Bowel Disease), in modo percentualmente maggiore di quello ottenuto con la somministrazione dei singoli principi attivi.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica o dietetica orale contenente almeno un acido grasso a corta catena o suoi sali, esteri e/o ammidi in associazione a uno zucchero complesso e/o fibra alimentare e a uno o più eccipienti farmacologicamente accettabili.
2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido grasso a corta catena è un acido organico monocarbossilico C₁-C₅ lineare o ramificato.
3. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido grasso a corta catena è scelto tra: acido acetico, acido propionico, acido butirrico, acido isovalerianico, preferibilmente acido butirrico.
4. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido grasso a corta catena è l'acido butirrico.
5. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui lo zucchero complesso o fibra alimentare è scelto tra: inulina, pectina, destrine, maltodestrine o loro derivati.
6. Composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti un cui l'acido grasso a corta catena è contenuto in una quantità dal 5 al 50% in peso.
7. Composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti un cui l'acido grasso a corta catena è contenuto in una quantità dal 10 al 30% in peso.
8. Composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti un cui la fibra alimentare solubile è contenuta in una quantità dal 5 al 50% in peso.
9. Composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti un cui la fibra alimentare solubile è contenuta in una quantità dal 10 al 30% in peso.
10. Composizione farmaceutica o dietetica orale secondo una delle rivendicazioni precedenti, in forma di compressa, capsula, granuli e/o



microgranuli.

11. Composizione farmaceutica o dietetica orale secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dall'essere a rilascio controllato intestinale.
12. Composizione farmaceutica o dietetica orale secondo una delle rivendicazioni precedenti, contenente un rivestimento gastro-resistente.
13. Uso di un acido grasso a corta catena in associazione ad una fibra alimentare solubile per la preparazione di una composizione farmaceutica o dietetica per il trattamento di disfunzioni intestinali, disordini infiammatori e stati patologici della mucosa intestinale e per la terapia preventiva o limitativa delle neoplasie intestinali.
14. Uso secondo la rivendicazione 13, in cui l'acido grasso a corta catena è un acido organico monocarbossilico C₁-C₅ lineare o ramificato.
15. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui l'acido grasso a corta catena è scelto tra: acido acetico, acido propionico, acido butirrico, acido isovalerianico, preferibilmente acido butirrico.
16. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui l'acido grasso a corta catena è l'acido butirrico.
17. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui lo zucchero complesso o fibra alimentare è scelto tra: inulina, pectina, destrine, maltodestrine o loro derivati.
18. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, cui l'acido grasso a corta catena è contenuto in una quantità dal 5 al 50% in peso.
19. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui l'acido grasso a corta catena è contenuto in una quantità dal 10 al 30% in peso.

20. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, un cui la fibra alimentare solubile è contenuta in una quantità dal 5 al 50% in peso.
21. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, un cui la fibra alimentare solubile è contenuta in una quantità dal 10 al 30% in peso.
22. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, in forma di compressa, capsula, granuli e/o microgranuli.
23. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dall'essere a rilascio controllato intestinale.
24. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, contenente un rivestimento gastro-resistente.

Il Mandatario

Dr. Roberto Pistolesi
Della Dragotti & Associati Srl
(Iscr. Albo No. 853 BM)

LB/ac

